

Auxiliary esp. binder for use in dry direct tableting of medicaments - comprises cellulose laminated with e.g. highly disperse silica by friction or milling

Patent Family : DE4121127

International patents classification : A61K-009/20

• Abstract :

basic abstract DE4121127 A Auxiliary, esp. a binder, for prepn. of a tablet body for use in dry direct tableting of a medicament (esp. a medicament (mixt.) which is not directly tabletable), comprises cellulose particles on which a laminating agent is fixed by mechanical force.

The covered cellulose particles have an average particle size of below 500 (esp. below 200) microns, and the cellulose is in powder or microcrystalline form. The laminating agent is greater than 0.5 wt.% of the wt. of untreated cellulose, and is a silicate cpd., esp. silica (in highly disperse, micronised or pptd. form). The laminating agent is fixed, e.g., by friction or milling and covers between half and all of the cellulose surface.

USE/ADVANTAGE - The auxiliary allows easy and economical prepn. of tablets which are sufficiently solid and which decompose consistently in aq. or acid medium. (Dwg.0/0)

• Publication data:

Family DE4121127 A1 93.01.14 * (9303) 8p A61K-009/20
Priority N° 91.06.26 91DE-4121127
Appli. data 91DE-4121127 91.06.26

• Patentee & Inventor(s):

Assignee (RETT-) RETTENMAIER & SOEHNE GMBH & CO J
Inventors RETTENMAIER J

• Accession codes :

Accession nb. 93-018807/03

• Manual codes :

Derwent Classes B07

Others :

CPI secondary C93-008575

NUM 1 patent(s) 1 country(s)



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 21 127 A 1**

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 9/20

⑳ Aktenzeichen: P 41 21 127.8
㉔ Anmeldetag: 26. 6. 91
㉕ Offenlegungstag: 14. 1. 93

㉑ Anmelder:

J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, 7090 -
Ellwangen, DE

㉒ Vertreter:

Stellrecht, W., Dipl.-Ing. M.Sc.; Griebach, D.,
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Haecker, W., Dipl.-Phys.;
Böhme, U., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Beck, J.,
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Wößner, G., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 7000 Stuttgart

㉓ Erfinder:

Rettenmaier jun., Josef, 7092 Rosenberg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Hilfsstoff zur trockenen Direkttablettierung und Verfahren zur Herstellung desselben

⑤⑦ Um einen Hilfsstoff, insbesondere Bindemittel, für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffs, insbesondere eines nicht direkt tablettierbaren Arzneistoffs oder Arzneistoffgemischs, zu schaffen, der u. a. eine möglichst einfache und kostengünstige Herstellung von Tabletten erlaubt, wird vorgeschlagen, daß der Hilfsstoff Cellulosepartikel aufweist, auf deren Oberfläche ein Kaschiermaterial durch mechanische Krafteinwirkung fixiert ist.

DE 41 21 127 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Hilfsstoff, insbesondere ein Bindemittel, für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffs oder Arzneistoffgemischs.

5 Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffs dienenden Hilfsstoffs, wobei es sich bei dem Arzneistoff insbesondere um einen nicht direkt tablettierbaren Arzneistoff handelt und der Hilfsstoff vorzugsweise ein Bindemittel darstellt.

10 Darüberhinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zum trockenen Direkttablettieren eines Arzneistoffs, insbesondere eines nicht direkt tablettierbaren Arzneistoffs.

Der einfachste, ökonomischste und für die Arzneistoffe schonendste Weg der Tablettenherstellung ist die Direkttablettierung, d. h. die Tablettierung ohne vorherige Granulierung des Ausgangsmaterials.

Voraussetzungen für die Direkttablettierung sind, daß das für die Tablettierung vorgesehene Material eine ausreichende Fließfähigkeit besitzt, um insbesondere in ausreichendem Maße handhabbar zu sein, daß das für die Direkttablettierung vorgesehenen Material, d. h. das Tablettierungsgemisch, sich nicht bei seiner Handhabung 15 bis zu Tablettierung erheblich entmischt, daß das zu tablettierende Material bei der Tablettierung, d. h. insbesondere beim Fressen, genügend feste Presslinge bildet und daß die bei der Direkttablettierung hergestellten Tabletten beim Einbringen in Wasser oder eine salzsaurer, wäßrige Lösung in der vorgeschriebenen Zeit zerfallen oder auf andere Weise die Arzneistoffe freigeben.

20 Es ist bekannt, eine erhebliche Anzahl von Hilfsstoffen zu benutzen, die den direkt zu tablettierenden Arzneistoffen zugegeben werden, um dem Gemisch die vorstehend genannten Eigenschaften zu verleihen. Hierbei sind beispielsweise Füll-, Binde-, Spreng-, Gleit- und Schmiermittel bekannt.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, einen Hilfsstoff zur Verfügung zu stellen, der die eingangs genannten Voraussetzungen weitgehend erfüllt und eine möglichst einfache und kostengünstige Herstellung von 25 Tabletten erlaubt.

Diese Aufgabe wird bei einem Hilfsstoff der eingangs genannten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß der Hilfsstoff Cellulosepartikel aufweist, auf deren Oberfläche ein Kaschiermaterial durch mechanische Kräfteinwirkung fixiert ist.

Der erfindungsgemäße Hilfsstoff zeichnet sich durch das auf seiner Oberfläche fixierte Kaschiermaterial aus, wobei durch dieses Kaschiermaterial die vorstehend genannten Eigenschaften loser Cellulosepartikel erheblich 30 verbessert sind.

Es ist zwar allgemein bekannt, Cellulosepartikel Tablettierungsgemischen zuzusetzen, um die Trockenbindefähigkeit und Entmischungsfestigkeit zu verbessern, die unbehandelten Cellulosepartikel ergeben jedoch bei einer Vielzahl von Arzneistoffen keine Tabletten, die den eingangs genannten Anforderungen entsprechen.

35 Darüberhinaus ist es bekannt, das Cellulosepulver mit zusätzlichen Substanzen, wie z. B. hochdisperser Kieselsäure zu vermischen, auch diese Mischung ist jedoch in vielen Fällen nicht in der Lage, den hergestellten Tabletten die eingangs genannten Eigenschaften zu verleihen.

Die eingangs genannten Eigenschaften werden erst dadurch erreicht, daß man auf den Cellulosepartikeln oberflächlich das die Trockenbindeeigenschaften erheblich steigernde Kaschiermaterial fixiert. Insbesondere 40 handelt es sich bei dem Kaschiermaterial um ein Material, welches die Oberflächeneigenschaften der Cellulosepartikel verändert, und zwar dergestalt, daß deren Adhäsion bei Druckeinwirkung über der Adhäsion unkaschierter Cellulosepartikel liegt, wobei vorzugsweise die Steigerung der Adhäsion der kaschierten Cellulosepartikel gegenüber unkaschierten Cellulosepartikeln erheblich ist.

Darüberhinaus ist das Kaschiermaterial günstigerweise so geschaffen, daß es die Fließfähigkeit des Hilfsstoffs, in diesem Fall der kaschierten Cellulosepartikel, verbessert, so daß der erfindungsgemäße Hilfsstoff für die 45 Direkttablettierung in vorteilhafter Weise handhabbar ist und sich auch dadurch die eingangs genannten Eigenschaften der hergestellten Tabletten verbessern.

Ein besonders bevorzugtes Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Hilfsstoffs sieht vor, daß das Kaschiermaterial durch Druck- und/oder Friktionskräfte auf der Oberfläche fixiert ist.

50 Eine konkrete Möglichkeit, dieses Kaschiermaterial auf der Oberfläche zu fixieren, ist die, daß das Kaschiermaterial durch Aufreiben auf die Oberfläche fixiert ist.

Eine alternative Möglichkeit sieht vor, daß das Kaschiermaterial durch Aufwalken auf der Oberfläche fixiert ist.

Ein weiteres vorteilhaftes Ausführungsbeispiel sieht vor, daß das Kaschiermaterial Teilchen aufweist, die auf 55 die Oberfläche der Cellulosepartikel aufgedrückt sind.

Besonders zweckmäßig ist es, wenn das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang zur Herstellung der Cellulosepartikel auf deren Oberfläche fixiert ist, da in diesem Fall in einfacher Weise Druck- und/oder Friktionskräfte zur Verfügung stehen, um das Kaschiermaterial auf der Oberfläche der Cellulosepartikel zu fixieren und andererseits gleichzeitig eine Zerkleinerung der Cellulosepartikel auf eine gewünschte Partikelgröße erfolgen kann. Ein derartiger Mahlvorgang kann in der unterschiedlichsten Art von Mühlen erfolgen. Als besonders 60 zweckmäßig hat es sich erwiesen, wenn das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang in einer Kugelmühle auf der Oberfläche der Cellulosepartikel fixiert ist.

Hinsichtlich der Überdeckung der Oberfläche der Cellulosepartikel wurden bislang im Zusammenhang mit der vorstehenden Erfindung keine Angaben gemacht. So ist es besonders vorteilhaft, wenn das Kaschiermaterial 65 wesentliche Oberflächenbereiche der Cellulosepartikel überdeckt und dadurch insbesondere für eine Steigerung der Adhäsion bei Anwendung von Druck über die wesentlichen Oberflächenbereiche der Cellulosepartikel führt.

Beispielsweise ist es vorteilhaft, wenn das Kaschiermaterial mehr als ungefähr die Hälfte der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt. Noch vorteilhafter ist es, wenn das Kaschiermaterial mehr als ungefähr drei Viertel

der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt und am vorteilhaftesten ist es, wenn das Kaschiermaterial im wesentlichen die Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt.

Eine gute Fixierung des Kaschiermaterials auf der Oberfläche der Cellulosepartikel ist insbesondere dann erreichbar, wenn das Kaschiermaterial im Wege eines Zerkleinerungsvorgangs mit einem Zerkleinerungsfaktor von > 2 zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird.

Noch besser ist es, wenn das Kaschiermaterial bei einem Zerkleinerungsvorgang mit einem Zerkleinerungsfaktor $> 1,5$ zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird.

Vorzugsweise ist im erstgenannten Fall das Ausgangsmaterial so gewählt, daß die Cellulosepartikel eine mittlere Partikeldimension von $> 1000 \mu\text{m}$ vor dem Zerkleinerungsvorgang aufweisen und im letzteren Fall so, daß die Cellulosepartikel eine mittlere Partikelgröße von $< 1000 \mu\text{m}$ vor dem Zerkleinerungsvorgang aufweisen.

Im Hinblick auf die Größe der Cellulosepartikel des Hilfsstoffs ist vorteilhafterweise vorgesehen, daß die Cellulosepartikel mit dem auf ihrer Oberfläche fixierten Kaschiermaterial eine mittlere Partikelgröße von $< 500 \mu\text{m}$ aufweisen.

Noch vorteilhafter ist es jedoch, wenn Cellulosepartikel mit dem auf ihrer Oberfläche fixierten Kaschiermaterial eine mittlere Partikelgröße von $< 200 \mu\text{m}$ aufweisen.

Hinsichtlich der Art der Cellulosepartikel wurden im Zusammenhang mit den bislang beschriebenen Ausführungsbeispielen keine Angaben gemacht. So sieht ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel vor, daß die Cellulosepartikel aus Pulvercellulose hergestellt sind. Diese Pulvercellulose ist insbesondere relativ kostengünstig in der Herstellung.

Alternativ dazu sieht ein anderes Ausführungsbeispiel vor, daß die Cellulosepartikel aus mikrokristalliner Cellulose hergestellt sind.

Hinsichtlich der Anteile des Kaschiermaterials im Verhältnis zu der Masse der Cellulosepartikel wurden bislang keinerlei Angaben gemacht. So sieht ein besonders bevorzugtes Ausführungsbeispiel vor, daß der Hilfsstoff das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 0,5 Gew.-%, insbesondere mehr als 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der unkaschierten Cellulosepartikel umfaßt.

Noch vorteilhafter ist es, wenn der Anteil des Kaschiermaterials weniger als 10 Gew.-%, noch besser weniger als 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Cellulosepartikel beträgt.

Bevorzugt ist ein Ausführungsbeispiel, bei welchem der Hilfsstoff das Kaschiermaterial mit einem Anteil von weniger als 3 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der unkaschierten Cellulosepartikel umfaßt.

Besonders bevorzugt ist ein Ausführungsbeispiel, bei welchem der Hilfsstoff das Kaschiermaterial mit einem Anteil im Bereich von 1 bis 3 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse der unkaschierten Cellulosepartikel umfaßt.

Hinsichtlich der konkreten Wahl des Kaschiermaterials wurden im Zusammenhang mit den bislang beschriebenen Ausführungsbeispielen keine detaillierten Angaben gemacht. So sieht ein besonders bevorzugtes Ausführungsbeispiel vor, daß das Kaschiermaterial ein Material auf Silikatbasis ist, wobei es zweckmäßiger ist, wenn das Kaschiermaterial eine Silikatverbindung, insbesondere Talkum, ist.

Alternativ dazu hat es sich als vorteilhaft erwiesen, wenn das Kaschiermaterial ein Material auf Kieselsäurebasis ist. Dieses Material kann bevorzugterweise hochdisperse Kieselsäure sein. Es ist aber auch denkbar, daß das Material Fällungskieselsäure oder auch mikronisierte Kieselsäure ist.

Darüberhinaus sind erfindungsgemäß die folgenden Materialien als Kaschiermaterial einsetzbar: Ammoniumchlorid, Bariumsulfat, Bentonit, Borsäure, Calciumcarbonat, Calciumhydrogenphosphat, Calciumsulfat-Hemihydrat, Eisen(II)-sulfat, Kaliumbromid, Kaliumchlorid, Kaliumcitrat, Kaliumhydrogencarbonat, leichtes basisches Magnesiumcarbonat, schweres basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumchlorid, leichtes Magnesiumoxid, Magnesiumsulfat, Magnesiumtrisilicat, Natriumbromid, Natriumcarbonat-Dekahydrat, Natriumcarbonat-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumhydrogencarbonat, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumsalicylat, entwässertes Natriumsulfat, Natriumsulfat-Dekahydrat, Natriumtetraborat, Natriumthiosulfat, Salicylsäure, Talkum, weißer Ton, Weinsäure, basisches Wismutcarbonat, basisches Wismutgallat, basisches Wismutnitrat, Zinkoxid, Zinksulfat, Zinkundecylenat.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ferner bei einem Verfahren zur Herstellung eines für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffs dienenden Hilfsstoffs erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß auf einer Oberfläche von Cellulosepartikeln ein Kaschiermaterial durch mechanische Krafteinwirkung fixiert wird.

Besonders vorteilhaft ist es dabei, wenn das Kaschiermaterial durch Druck- und/oder Friktionskräfte auf der Oberfläche fixiert wird.

Beispielsweise ist es vorteilhaft, wenn das Kaschiermaterial durch Aufreiben auf die Oberfläche fixiert wird.

Alternativ oder ergänzend dazu ist es aber auch vorteilhaft, wenn das Kaschiermaterial durch Aufwalken auf der Oberfläche fixiert wird.

Weiterhin ist es alternativ oder ergänzend zu den vorstehend beschriebenen Möglichkeiten zweckmäßig, wenn das Kaschiermaterial Teilchen aufweist, die auf die Oberfläche der Cellulosepartikel aufgedrückt werden.

Zur Fixierung des Kaschiermaterials auf der Oberfläche sind mehrere Vorgehensweisen denkbar. So sieht eine günstige Möglichkeit vor, daß das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang zur Herstellung der Cellulosepartikel auf deren Oberfläche fixiert wird.

Insbesondere zweckmäßig ist es dabei, wenn das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang in einer Kugelmühle auf der Oberfläche der Cellulosepartikel fixiert wird.

Hinsichtlich des Grades der Kaschierung der Oberfläche der Cellulosepartikel wurden im Zusammenhang mit der Beschreibung des erfindungsgemäßen Verfahrens keine Angaben gemacht. So sieht ein vorteilhaftes Aus-

führungsbeispiel vor, daß das Kaschiermaterial so aufgebracht wird, daß es wesentliche Oberflächenbereiche der Cellulosepartikel überdeckt.

Insbesondere vorteilhaft ist es dabei, wenn das Kaschiermaterial so aufgebracht wird, daß es ungefähr mehr als die Hälfte der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt. Noch besser ist es, wenn das Kaschiermaterial mehr als ungefähr drei Viertel der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt, und besonders vorteilhaft ist dessen Verstärkung der Adhäsion zwischen den Cellulosepartikel, wenn das Kaschiermaterial im wesentlichen die Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt.

Eine besonders vorteilhafte Art der Aufkaschierung des Kaschiermaterials ist dadurch möglich, daß das Kaschiermaterial im Wege eines Zerkleinerungsvorgangs mit einem Zerkleinerungsfaktor > 2 zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird.

Vorzugsweise wird bei diesem Zerkleinerungsvorgang von einem mittleren Partikeldimension von $> 100 \mu\text{m}$ ausgegangen.

Eine andere vorteilhafte Möglichkeit sieht vor, daß das Kaschiermaterial bei einem Zerkleinerungsvorgang mit einem Zerkleinerungsfaktor $> 1,5$ zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird, wobei in diesem Fall bei dem Zerkleinerungsfaktor als Ausgangssubstanz Cellulosepartikel mit einer mittleren Partikelgröße von $< 1000 \mu\text{m}$ verwendet werden.

Besonders vorteilhafte Hilfsstoffe sind dadurch erhältlich, daß die Cellulosepartikel mit dem auf ihrer Oberfläche fixierten Kaschiermaterial eine mittlere Partikelgröße von $< 500 \mu\text{m}$ aufweisen, wobei es noch günstiger ist, wenn die Partikelgröße $< 200 \mu\text{m}$ ist.

Im Hinblick auf die Herstellung der Cellulosepartikel wurden keinerlei Angaben gemacht. So ist eine vorteilhafte Möglichkeit die, daß die Cellulosepartikel aus Pulvercellulose hergestellt werden.

Eine andere Möglichkeit des Herstellungsverfahrens sieht vor, daß die Cellulosepartikel aus mikrokristalliner Cellulose hergestellt werden.

Vorzugsweise wird ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens so geführt, daß das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 0,5 Gew.-% der Gesamtmasse der Cellulosepartikel diesen zugegeben und anschließend durch mechanische Krafteinwirkung aufkaschiert wird, und insbesondere, wenn das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 1 Gew.-% der Gesamtmasse der Cellulosepartikel zugegeben wird. Vorteilhafte Ergebnisse sind erzielbar, wenn das Kaschiermaterial mit einem Anteil von weniger als 10 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 5 Gew.-%, der Gesamtmasse der Cellulosepartikel zugegeben wird.

Die vorteilhaftesten Ergebnisse wurden dann erreicht, wenn das Kaschiermaterial mit einem Anteil im Bereich von 1–3 Gew.-% der Gesamtmasse der Cellulosepartikel zugegeben und anschließend auf diese aufkaschiert wird.

Hinsichtlich der Art des Kaschiermaterials ist auf die im Zusammenhang mit dem Hilfsstoff gemachten Angaben zu verweisen.

Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren zum trockenen Direkttablettieren eines Arzneistoffs, insbesondere eines nicht direkt tablettierbaren Arzneistoffs, wobei die erfindungsgemäße Aufgabe dadurch gelöst wird, daß dem Arzneistoff ein Hilfsstoff gemäß den vorstehend gemachten Angaben zugegeben, mit diesem vermischt und die Mischung direkt tablettiert, insbesondere verpreßt, wird.

Weitere vorteilhafte Angaben hinsichtlich der vorstehend beschriebenen Erfindung finden sich in der nachfolgenden Darstellung einzelner Vergleichsbeispiele.

Beispiel 1

Eine Mischung von folgenden Substanzen:

Arzneistoff:	Acetylsalicylsäure	500 g
Hilfsstoffe:	Cellulosepulver Typ F 100	75 g
	Aerosil 200	75 g
Quellmittel:	Maisstärke	50 g

zeigt eine Schüttkegelhöhe von 24 mm. Aerosil 200 ist hochdisperse Kieselsäure die lediglich mit dem Cellulosepulver vermischt wird, um dessen Fließfähigkeit zu verbessern.

Die aus der Mischung im Wege der Direkttablettierung gepreßten Tabletten zeigen folgende Parameter:

Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,38%
Friabilität	1,17%
Bruchfestigkeit	11 kp
Zerfallszeit	24 sec

Wird dagegen anstelle der bislang bekannten Hilfsstoffe, nämlich Cellulosepulver F100 und Aerosil 200, dieselbe Gewichtsmenge des erfindungsgemäßen Hilfsstoffs, nämlich 75,75 g Cellulosepulver F100 kaschiert mit 0,75, d. h. 1 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse des unkaschierten Cellulosepulvers, hochdisperse Kieselsäure, eingesetzt, so ergeben sich folgende Parameter:

Schüttkegelhöhe der Mischung:	22 mm
Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,24%
Friabilität	0,88%
Bruchfestigkeit	12,8 kp
Zerfallszeit	30 sec

5

Insgesamt wurden somit alle Parameter sowohl der Mischung als auch der hergestellten Tabletten mit Ausnahme der Zerfallszeit verbessert, wobei die Zerfallszeit nur unwesentlich verlängert wurde.

Beispiel 2

10

Eine Mischung aus

Arzneistoffe:	Acetylsalicylsäure	200 g
	Phenacetin	165 g
	Coffein	32,5 g
Hilfsstoffe:	Cellulosepulver Typ F 100	60 g
	Aerosil 200	0,60 g
Quellmittel:	Maisstärke	12,5 g

15

20

zeigt folgende Parameter:

Schüttkegelhöhe der Mischung	28 mm
Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,23%
Bruchfestigkeit	9,1 kp
Friabilität	1,74%
Zerfallszeit	30 sec

25

30

Wird anstelle der bislang nur bekannten Mischung aus Cellulose F100 und Aerosil 200 die gleiche Gewichtsmenge, nämlich 60,60 g, des erfindungsgemäßen Hilfsstoffs, in diesem Fall mit 1 Gew.-% (bezogen auf die Masse der unkaschierten Cellulosepartikel) hochdisperse Kieselsäure kaschierte Cellulosepartikel, eingesetzt, so ergeben sich folgende Parameter:

35

Schüttkegelhöhe der Mischung	25 mm
Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,31%
Bruchfestigkeit	10,7 kp
Friabilität	1,62%
Zerfallszeit	23 sec

40

Trotz rascherem Zerfall wurden also bei dem erfindungsgemäßen Produkt die Friabilität und die Bruchfestigkeit verbessert.

45

Beispiel 3

Die Mischung von

Arzneistoff:	Paracetamol, kristallin	400 g
Hilfsstoffe:	Cellulosepulver Typ F 100	75 g
	Aerosil 200	0,75 g
Quellmittel:	Maisstärke	50 g

50

55

zeigt folgende Parameter:

Schüttkegelhöhe der Mischung	31 mm
Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,51%
Bruchfestigkeit	6,6 kp
Friabilität	1,64%
Zerfallszeit	12 sec

60

Wird dagegen anstelle der bloßen Mischung der Hilfsstoffe Cellulose F100 und Aerosil 200 die gleiche Gewichtsmenge, nämlich 75,75 g, des erfindungsgemäßen Hilfsstoffs, d. h. Cellulose F100 mit 1 Gew.-% hochdisperser Kieselsäure kaschiert, eingesetzt, so resultierten daraus folgende Parameter:

65

	Schüttkegelhöhe der Mischung	28 mm
	Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	0,32%
	Bruchfestigkeit	8,0 kp
	Friabilität	1,29%
5	Zerfallszeit	11 sec

Noch größere Steigerungen der Bruchfestigkeit, Friabilität und auch der Fließfähigkeit, die sich in niedrigeren Schüttkegeln und geringeren Massenabweichungen auswirkt, sind erzielbar, bei einer Erhöhung des Anteils der Kieselsäure bezogen auf die Gesamtmasse der unkaschierten Cellulosepartikel von 1 Gew.-% auf 2 Gew.-%.

Beispiel 4

Es ist aus der Tablettierpraxis bekannt, daß chemisch identische Stoffe manchmal sehr unterschiedliche Tablettierbarkeit zeigen. Eine bestimmte Paracetamolqualität läßt sich beispielsweise gemäß der in einer Druckschrift empfohlenen Vorschrift überhaupt nicht zu brauchbaren Tabletten pressen. Die Vorschrift für die Mischung lautet:

Arzneistoff:	Paracetamol	500 mg
20 Hilfsstoffe:	Cellulosegranulat Vitacel M 80	100 mg
	Pulvercellulose Vitacel A 300	98 mg
Schmiermittel:	Magnesiumstearat	2 mg

Die Mischung wird mit einer Preßkraft von 2000 kg tablettiert.
Es ergeben sich bei dem genannten Paracetamol Presslinge mit folgenden Parametern:

Bruchfestigkeit: unter 1 kp.

Auch die Zumischung von Aerosil 200 in Mengen von 0,5 – 2% ergibt keine besseren Bruchfestigkeiten. Wird anstelle der gepulverten Faser-cellulose Vitacel M 80 und des aus Cellulose ohne Zusätze gewonnenen Cellulosegranulats Vitacel A 300 der erfindungsgemäße Hilfsstoff aus Cellulosepartikeln derselben Qualität und derselben mittleren Partikelgröße eingesetzt, auf deren Oberfläche Kieselsäure aufkaschiert wurde, und zwar mit einem Anteil von 2% bezogen auf die Gesamtmasse der Cellulosepartikel, so erhält man einwandfreie Tabletten mit folgenden Parametern:

Bruchfestigkeit	10,9 – 16 kp
Friabilität	unter 0,8%
40 Zerfallszeit	unter 1 min

Beispiel 5

Aus gepulverter Ascorbinsäure sollen durch Direktpressung Tabletten hergestellt werden, die den Arzneibuchanforderungen entsprechen.

Weder mit mikrokristalliner noch mit gepulverter Cellulose gelingt die Herstellung vorschriftsmäßiger Tabletten, auch nicht bei Zusatz hochdisperser Kieselsäure.

Man erhält dagegen tadellose Tabletten mit folgender Mischung:

Arzneistoff:	Ascorbinsäurepulver	600 g
50 Hilfsstoff:	Cellulose M 80K	400 g
Quellmittel:	Kartoffelstärke	50 g

Die drei vorstehend genannten Stoffe werden lang und sorgfältig miteinander vermischt und dann wird als

55 Schmiermittel:	Magnesiumstearat	2 g
-------------------	------------------	-----

kurz dazugemischt und anschließend zu 210 mg schweren Tabletten tablettiert.

Bei der Cellulose M 80K handelt es sich um den erfindungsgemäßen Hilfsstoff, nämlich eine mit 2% hochdisperser Kieselsäure kaschierte gepulverte Faser-cellulose.

Je nach dem eingestellten Preßdruck erhält man Tabletten der gewünschten Härte mit folgenden Parametern:

Standardabweichung der Tablettenmassen s_{rel}	1,13%
65 Bruchfestigkeit	17,3 kp
Friabilität	1,19%
Zerfallszeit	263 sec

Der Preßdruck war dabei maximal. Halbiert man den maximalen Preßdruck, so erhält man folgende Parameter:

Bruchfestigkeit	13,7 kp
Friabilität	0,33%
Zerfallszeit	95 sec

5

Methodik

Bei allen vorstehend aufgeführten Beispielen wurde wie folgt vorgegangen: Die Herstellung der Tabletten im Direktpreßverfahren erfolgt generell nach der Methode Wiegen-Mischen-evt. Sieben-Pressen. 10

Das Mischen erfolgt in Glasgefäßen mit Schraubverschluß mittels einer Labormischmaschine Typ Turbula T 2 C der Fa. Bachofen/Basel; die Mischzeit beträgt 10 min.

Tablettiert wurde entweder mit einer Exzenterpresse Eko O der Firma Korsch/Berlin oder mit einer Rundläuferpresse Korsch Nr. 8289/68 mit Rührflügelfüllschuh. 15

Die Preßwerkzeuge hatten 10 mm Durchmesser, waren flach und facettiert.

Die Messung der Schüttkegelhöhen erfolgte nach Aufsieben des Materials durch ein Metallsieb 800 bis 1000 aus 80 mm Höhe auf einen Metallvollzylinder mit 50 mm Durchmesser und 80 mm Höhe mit Hilfe eines Höhenmeßgerätes.

Die Preßlinge wurden vor der Prüfung 24 Stunden lang bei Raumtemperatur in verschlossenen Gefäßen zwischengelagert. 20

Die Untersuchungen erfolgten nach den Methoden des Deutschen Arzneibuchs 9.

Für die Friabilitätsmessungen diente ein Friabilator vom Typ Roche, eingestellt auf 5 Minuten bei 27 Umdrehungen/min.

Die Bruchfestigkeiten wurden radial gemessen mit einem Heberlein-Tester. 25

Für die Zerfallszeitmessungen wurde Wasser von 37°C in einem Zerfallszeit-Tester nach Ph. Eur. eingesetzt.

Patentansprüche

1. Hilfsstoff, insbesondere Bindemittel, für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffs, insbesondere eines nicht direkt tablettierbaren Arzneistoffs oder Arzneistoffgemischs **dadurch gekennzeichnet**, daß der Hilfsstoff Cellulosepartikel aufweist, auf deren Oberfläche ein Kaschiermaterial durch mechanische Krafteinwirkung fixiert ist. 30
2. Hilfsstoff nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial durch Druck- und/oder Friktionskräfte auf der Oberfläche fixiert ist. 35
3. Hilfsstoff nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial durch Aufreiben auf die Oberfläche fixiert ist.
4. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial durch Aufwalken auf der Oberfläche fixiert ist.
5. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial Teilchen aufweist, die auf die Oberfläche der Cellulosepartikel aufgedrückt sind. 40
6. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang zur Herstellung der Cellulosepartikel auf deren Oberfläche fixiert ist.
7. Hilfsstoff nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang in einer Kugelmühle auf der Oberfläche der Cellulosepartikel fixiert ist. 45
8. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial wesentliche Oberflächenbereiche der Cellulosepartikel überdeckt.
9. Hilfsstoff nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial mehr als ungefähr die Hälfte der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt.
10. Hilfsstoff nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial mehr als ungefähr drei Viertel der Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt. 50
11. Hilfsstoff nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial im wesentlichen die Oberfläche der Cellulosepartikel überdeckt.
12. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Cellulosepartikel mit dem auf ihrer Oberfläche fixierten Kaschiermaterial eine mittlere Partikelgröße von < 500 µm aufweisen. 55
13. Hilfsstoff nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Cellulosepartikel mit dem auf ihrer Oberfläche fixierten Kaschiermaterial eine mittlere Partikelgröße von < 200 µm aufweisen.
14. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Cellulosepartikel aus Pulvercellulose hergestellt sind.
15. Hilfsstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Cellulosepartikel aus mikrokristalliner Cellulose hergestellt sind. 60
16. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Hilfsstoff das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 0,5 Gew.-% bezogen auf die Masse der unkaschierten Cellulosepartikel umfaßt.
17. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial ein Material auf Silikatbasis ist. 65
18. Hilfsstoff nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kaschiermaterial eine Silikatverbindung,

insbesondere Talkum, ist.

19. Hilfsstoff nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial ein Material auf Kieselsäurebasis ist.

20. Hilfsstoff nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial hochdisperse Kieselsäure ist.

21. Hilfsstoff nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial Fällungskieselsäure ist.

22. Hilfsstoff nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial mikronisierte Kieselsäure ist.

23. Verfahren zur Herstellung eines für die Herstellung eines Tablettenkörpers im Wege der trockenen Direkttablettierung eines Arzneistoffes dienenden Hilfsstoffes, dadurch gekennzeichnet, daß auf einer Oberfläche von Cellulosepartikeln ein Kaschiermaterial durch mechanische Krafteinwirkung fixiert wird.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial durch Druck- und/oder Friktionskräfte auf der Oberfläche fixiert wird.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial durch Aufreiben auf die Oberfläche fixiert wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial durch Aufwalken auf der Oberfläche fixiert wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial Teilchen aufweist, die beim Fixieren desselben auf die Oberfläche der Cellulosepartikel aufgedrückt werden.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang zur Herstellung der Cellulosepartikel auf deren Oberfläche fixiert wird.

29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial durch einen Mahlvorgang in einer Kugelmühle auf der Oberfläche der Cellulosepartikel fixiert wird.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial im Wege eines Zerkleinerungsvorganges mit einem Zerkleinerungsfaktor > 2 zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird.

31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß der Zerkleinerungsvorgang von Cellulosepartikeln mit einer mittleren Partikeldimension von $> 1000 \mu\text{m}$ ausgeht.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial bei einem Zerkleinerungsvorgang mit einem Zerkleinerungsfaktor $> 1,5$ zur Herstellung der Cellulosepartikel auf der Oberfläche derselben fixiert wird.

33. Verfahren nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß bei dem Zerkleinerungsvorgang als Ausgangssubstanz Cellulosepartikeln mit einer mittleren Partikelgröße von $< 1000 \mu\text{m}$ vorliegen.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Cellulosepartikel aus Pulvercellulose hergestellt werden.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Cellulosepartikel aus mikrokristalliner Cellulose hergestellt werden.

36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 0,5 Gew.-% den unkaschierten Cellulosepartikeln zugegeben und anschließend durch mechanische Krafteinwirkung aufkaschiert wird.

37. Verfahren nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Kaschiermaterial mit einem Anteil von mehr als 1 Gew.-% den Cellulosepartikeln zugegeben wird.

38. Verfahren zum trockenen Direkttablettieren eines Arzneistoffs, insbesondere eines nicht direkttablettierbaren Arzneistoffs, dadurch gekennzeichnet, daß dem Arzneistoff ein Hilfsstoff gemäß einem der voranstehenden Ansprüche zugegeben, mit diesem vermischt wird und die Mischung direkt tablettiert wird.